FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1948

THESE N° 831

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Alain CHAPELIER

Né le 18 Mai 1923, à Dinard (Ille-et-Vilaine)

Présentée et soutenue publiquement le 24 Novembre 1948

LA SPIROCHÉTOSE ICTÉRO-HÉMORRAGIQUE ET SON TRAITEMENT

Président : M. BENARD, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1948

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du candidat : **CHAPELIER.**

Prénom : **Alain.**

Date de soutenance : 24 Novembre 1948.

Numéro d'ordre : .....

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque).

CHAPELIER (Alain). — La spirochétose ictéro-hémorragique et son traitement. — Paris, Imp. R. Foulon, 1948, *in*-8°, 39 *p.*

(*Thèse Médec.* (*Etat*), *Paris* 1948, *N°* .....).

CHAPELIER (Alain). — La spirochétose ictéro-hémorragique et son traitement. — Paris, Imp. R. Foulon, 1948, *in*-8°, 39 *p.*

(*Thèse Médec.* (*Etat*), *Paris* 1948, *N°* .....).

CHAPELIER (Alain). — La spirochétose ictéro-hémorragique et son traitement. — Paris, Imp. R. Foulon, 1948, *in*-8°, 39 *p.*

(*Thèse Médec.* (*Etat*), *Paris* 1948, *N°* .....).

CHAPELIER (Alain) — La spirochétose ictéro-hémorragique et son traitement. — Paris, Imp. R. Foulon, 1948, *in*-8°, 39 *p.*

(*Thèse Médec.* (*Etat*), *Paris* 1948, *N°* .....).

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1948 **THESE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Alain CHAPELIER

Né le 18 Mai 1923, à Dinard (Ille-et-Vilaine)

Présentée et soutenue publiquement le 24 Novembre 1948

LA SPIROCHÉTOSE ICTÉRO-HÉMORRAGIQUE ET SON TRAITEMENT

Président : M. BENARD, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1948

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

DOYENS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Baudouin, Roussy

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubertin, Balthazard, Basset, Baudouin, Brindeau, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, Delbet, Guillain, Hartmann, Heitz-Boyer, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lhermitte, Loeper, Marion, Mulon, Ombrédanne, Roussy, Rouvière, Sannié, Sébileau, Sézary, Tanon.

DOYEN . . . . . Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR . . . . . Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	OLIVIER.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance Médico-sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL.
Biologie médicale	VERNE.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Cliniques chirurgicales	BROCQ. CADENAT. MONDOR. QUENU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.).
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY.
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE.
Cliniques médicales	BENARD (H.). LAROCHE (G.). HARVIER. LIAN.
Clinique médicale propédeutique	P. VALLERY-RADOT.
Clinique de Neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS.
Cliniques obstétricales	LANTUEJOUL. LEVY-SOLAL. PORTES.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (*chaire à titre personnel*)	RICHET.
Clinique Stomatologique	DECHAUME.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE.
Clinique thérapeutique médicale	CHABROL.
Clinique de la Tuberculose	BERNARD (Et.).
Clinique urologique	FEY.
Embryologie	GIROUD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BARIETY.
Histologie	CHAMPY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	JUSTIN-BESANÇON.
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON.
Médecine du Travail	
Médecine légale	PIEDELIEVRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT (H.).
Pathologie chirurgicale	N.....

	MM.
Pathologie exotique	LAVIER.
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie et thérapeutique générales	DE GENNES.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	BINET (Léon).
Puériculture	LELONG.
Radiologie médicale	DESGREZ (H.).
Physique médicale	STROHL.
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
Thérapeutique	TURPIN.

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. CORDIER (*Anatomie*), BULLIARD (*Histologie*), DESOILLE (*Méd. légale*), DOGNON (*Physique médicale*), GAILLARD (*Parasitologie*), HALPHEN (*O. R. L.*), JAYLE M. (*Chimie médicale*), Mlle J. LEVY (*Pharmacologie*).

II. — AGREGES EN EXERCICE

	MM.
Anatomie	N...
	DELMAS.
	N.. ff DEBEYRE.
Anatomie pathologique	DELARUE
	Mlle GAUTHIER-VILLARS.
Bactériologie	BONNET.
	FASQUELLE.
Biochimie méd.	ETTORI.
	SCHAPIRA.
Dermato-syphiligraphie	DEGOS.
Histologie	COUJARD.
	DESCLAUX.
Hydrologie	DEBRAY.
Hygiène	BOYER.
	DEPARIS.
Médecine légale	DEROBERT.
Neuro-chirurgie	PUECH.
Neurologie	DE SEZE.
Obstétrique	DIGONNET.
	MAYER.
	SUREAU.
	VARANGOT.
Ophtalmologie	OFFRET.
Oto-rhino-laryngologie	AUBIN.
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.).
Pathologie chirurgicale	FEVRE.
	HUGUIER.
	LEGER.

	MM.
Pathologie chirurgicale	MERLE D'AUBIGNE.
	PADOVANI.
	PATEL.
	ROUX.
	RUDLER.
	SICARD.
Pathologie expérimentale	MERKLEN.
Pathologie médicale	BROUET.
	CACHERA.
	DECOURT.
	DREYFUS (G.).
	FAUVERT.
	GARCIN.
	HAMBURGER.
	KOURILSKY.
	LAMY.
	LENEGRE.
	MARCHAL.
	MAURIC.
	SOULIE.
Pédiatrie	LAPLANE.
	MARIE (Julien).
Pharmacologie	CHEYMOL.
Physiologie	BARGETON.
	PARROT.
Physique médicale	DJOURNO.
Psychiatrie	BARUK.
Thérapeutique Agr. ch. d'ens.	BROUET.
Urologie	COUVELAIRE R.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BASSET (*Pathologie chirurgicale*), BRINDEAU (*Obstétrique*), GATELLIER (*Clinique chirurgicale*), HUGUENIN (*Anatomie pathologique*), LE LORIER (*Obstétrique*), VAUDESCAL (*Obstétrique*).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.
Clinique chirurgicale	AMELINE. DE GAUDART D'ALLAINES. FUNCK-BRENTANO. MENEGAUX.
Clinique médicale	BOULIN. CHEVALLIER. COSTE.

	MM.
Clinique méd.	HAGUENAU. MOUQUIN.
Clinique obstétricale	ECALLE. LACOMME.
Clinique ophtalmologique	RENARD.

V. — CHARGES DE COURS

	M.
Radiologie	LEDOUX-LEBARD.

	MM.
Secrétaire de la Faculté	J. MOREL.
Secrétaire-adjoint	Mlle CHAINTREUIL.

Bibliothécaires en Chef	Dr A HAHN.
Bibliothécaires	Mlles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Monsieur le Professeur BENARD

Professeur de la Chaire de Clinique Médicale de l'Hôtel-Dieu
Médecin des Hôpitaux
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Hommage respectueux.

INTRODUCTION

De temps à autre, la presse, la radio et le grand public s'émeuvent des cas de mort des travailleurs des halles, des abattoirs et autres lieux infestés par des animaux porteurs de virus, plus spécialement, des rats qui y vivent en profusion.

On parle alors de la *spirochétose ictéro-hémorragique,* dont sont atteints ces victimes du devoir.

Le contact quotidien avec les rats expose ces professionnels à l'infection et ses suites, souvent graves, sinon mortelles ! Un « S. O. S. » est lancé au public : les croisades s'organisent pour la destruction des rats, les conférences se suivent et la spirochétose ictéro-hémorragique s'illumine d'un nouvel éclat de publicité.

Tout le monde s'intéresse à ce mal mystérieux, dont le lointain Japon a dévoilé et précisé l'origine : INADA et IDO le décrivent dès 1914.

Peu connue en France avant la Grande Guerre de 1914-1918, la spirochétose ictéro-hémorragique occupe aujourd'hui une place importante dans le syndrome multiple des ictères infectieux. Pourtant, le syndrome « ictère » est anciennement connu, car déjà HIPPOCRATE nous en donne la notion fort nuancée : « Toute la peau est couleur d'écorce de grenade; elle tire sur le vert, comme la peau des lézards verts » et, GALLIEN, d'une façon plus réaliste, précise : « *Icterus est bilis refusion in cutem, quo fit, ut superficies tingatur luteaque fiat, et vitictur cutis; alboe quoque ventris dejections fiunt eo morbo affectis* ».

En présence des nouveaux cas de cette affection, signalés dernièrement par la presse et la radio, parmi le personnel travaillant aux abattoirs de Paris, nous avons pensé utile d'en faire le sujet de notre travail, en y apportant quelques notions personnelles sur le problème de la spirochétose ictéro-hémorragique.

HISTORIQUE

Il est impossible de parler de la *spirochétose ictéro-hémorragique* en la détachant du *syndrome général des ictères graves*. Ce n'est qu'au cours de *l'étude clinique* de cette affection que nous pourrons, par un *diagnostic différentiel,* identifier, autant que possible, la spirochétose ictéro-hémorragique en la séparant de sa grande famille des *ictères infectieux.*

Le problème des *ictères graves* passe par des étapes évolutives, des idées médicales du temps; ainsi, en 1843, ROKITANSKI et, en 1858, FRERICHS, considèrent l'atrophie jaune aiguë du foie comme une *lésion anatomiquement spécifique* de l'ictère grave. Plus tard, RENDU, se basant sur les *concepts physio-pathologiques* de son époque, pense que l'ictère grave est un *trouble fonctionnel de la cellule hépatique,* correspondant à des lésions anatomiques appropriées, fort diverses.

Vient *l'étape clinique* de l'étude de l'ictère grave : on le considère alors comme une *maladie générale,* espèce de « *fièvre ictérique* » avec des *troubles hépato-rénaux;* on dénomme cet ictère « *une hépato-néphrite* ».

Dès 1914, l'aspect clinique spécial d'ictère, dont l'agent est isolé par INADA et IDO, sous le nom « *Spirochoète ictero-hemorragiae* », la maladie prend une place autonome, à l'étiologie bien définie et s'appelle « la spirochétose ictéro-hémorragique ».

La guerre de 1914-1918 a permis d'approfondir l'étude de cette maladie, fréquente alors dans les

armées alliées, par suite du séjour prolongé des soldats dans les tranchées qui furent infestées par les rats semant l'infection. Les recherches du laboratoire aidèrent la différenciation des autres formes d'ictère grave infectieux et la médecine française s'honore de nombreux travaux consacrés à cette affection, résultat de l'observation clinique, de l'expérimentation et de synthèse sur la question. Ne citons, de mémoire, que les noms de FAVRE, MATHIEU, MERKLEN, FIESSINGER qui, en 1917, décrivirent la spirochétose ictéro-hémorragique, en discernant d'autres modalités de spirochètes, que ceux des auteurs japonais, comme agents pathogènes du mal.

Il faut y ajouter, en 1918, les noms de COSTA et TROISIER, en 1919, ceux de MARTIN et PETTIT et combien d'autres allongent après le glorieux palmarès du patrimoine scientifique français...

La spirochétose ictéro-hémorragique est entrée actuellement dans les cadres des *maladies professionnelles;* les lois qui régissent ces dernières s'appliquent aux sujets atteints de la spirochétose ictéro-hémorragique.

Tout en tenant compte de la variabilité et des complications imprévues de cette affection grave, nous allons essayer de décrire ses symptômes cliniques les plus connus et son évolution, en insistant sur le terrain individuel qu'offre chaque malade dans sa lutte avec le mal qui le frappe.

L'ETUDE CLINIQUE DE LA SPIROCHETOSE ICTERO-HEMORRAGIQUE

Elle présente une évolution d'ictère à type infectieux, à rechutes ou à la recrudescence fébrile.

Le début est brusque, la phase pré-ictérique dure de trois à cinq journées et se manifeste surtout par l'hyperthermie : la fièvre va de 39° à 40° ; elle est accompagnée de prostration, des myalgies, des douleurs osseuses, de la congestion des conjonctives, des petites hémorragies, comme épistaxis discret, expectoration hémoptoïque, des gingivites légèrement saignantes. Souvent, on arrive à constater l'albuminurie, mais elle peut manquer au début de la maladie.

Vers le quatrième ou sixième jour, la *phase ictérique* fait son apparition. Le tégument du malade présente une coloration nettement jaune, passant du à safran à rouge. Ni prurit, ni la bradycardie ne l'accompagnent et les selles restent souvent colorées, ou ont une teinte blanchâtre. Les hémorragies deviennent plus fréquentes, en particulier, l'épistaxis, car il existe un retard dans la coagulabilité du sang. Le foie et la rate s'hypertrophient et particulièrement sensibles à la palpation ; par ailleurs, ces phénomènes peuvent manquer. L'azotémie est très fréquente, allant à 3 gr. et plus par litre de sérum ; la formule sanguine change ; on y constate une leucocytose polynucléaire.

Cette phase de l'affection peut être marquée par des signes méningés; signes de Kernig, ou simplement de la céphalalgie, de l'hyperesthésie cutanée et des douleurs musculaires intenses.

Certains auteurs ont constaté également, à cette période, l'apparition des érythèmes maculeux, morbiliformes, qui respectent cependant le faciès du malade. Pendant tout ce laps de temps, l'hyperthermie reste stationnaire, oscillant entre 39°-40°. Au bout de cette phase d'état, après quatre à cinq jours, la fièvre baisse et la température devient presque normale, c'est la *période de rémission* qui s'installe; elle est d'une durée moyenne de quatre à cinq jours et se fait suivre d'une brusque montée thermale de 39°-40°, qui évolue pendant quelques jours, pour cesser vers le sixième jour, dans les cas favorables et se terminer avec apparition de polyurie et d'azoturie.

Dans les cas plus sévères, les troubles rénaux s'accentuent : l'oligurie, allant à 100 ou 50 cc., arrive, avec parfois anurie, albuminurie et cylindrurie, l'hyperazotémie progresse vers 6-8 gr. Les signes d'urémie font leur entrée : somnolence, torpeur, crises d'agitation, Cheyne-Stockes, myosis et la mort frappe le malade dans un coma progressif avec crises épileptiformes au bout de résistance vers le dixième jour, plus tôt quelquefois, ou plus tard.

Tel est souvent le bilan de cette lutte de l'homme avec l'infection causée par les spirochètes.

Malgré ce tableau de la maladie qui est plutôt sombre, bien des auteurs gardent un *pronostic* optimiste et n'escompte pour les pays d'Europe que 6 pour 100 de cas de mortalité.

Bien sûr, il existe à côté des formes graves de cette maladie, quand le foie et le rein sont atteints en même temps et présentent une déficience marquée, les formes légèrs, atypiques viennent nous mettre un peu d'espoir

sur le sort des malades. Ces *formes légères,* à type d'ictère catarrhal, se terminent par la guérison, suivie d'une longue convalescence avec une inaptitude prolongée à tout effort, à tout travail régulier; mauvais état général, asthénie, amaigrissement, bradycardie et même l'alopécie passagère, font suite, pendant des mois, l'héritage de ces « échappés » de la mort !

Nous voyons bien combien complexe et diverse est la spirochétose ictéro-hémorragique dans ses manifestations, aussi notre *diagnostic* doit être établi d'une manière très minutieuse et aussi précocement que possible.

Nous allons baser notre *diagnostic* sur des *signes cliniques* précités, sur *les recherches du laboratoire,* comme examens complémentaires, dont la *recherche du parasite dans les urines, l'inoculation du spirochète* trouvé aux animaux réceptifs (comme cobaye), sur le *séro-diagnostic,* sur *la réaction des immunisines.* Nous avons cité « grosso modo » les moyens d'investigation qui seront mis à notre disposition pour l'établissement du diagnostic de la spirochétose ictéro-hémorragique, nous réservant la place et le temps de l'analyse plus complète des différents indices pour nous mettre sur la voie de la vérité dans cette affection, afin d'adapter le traitement conforme à l'état du malade et l'aider de notre mieux à vaincre le mal, en attendant nous passerons à l'étude *du spirochète* lui-même.

L'étude du Spirochète ictero-hemorragiæ comporte sa recherche dans les *urines* des malades, son *inculation au cobaye* pour provoquer, à titre confirmant, le diagnostic, la spirochétose ictéro-hémorragique, le *séro-diagnostic,* facilement réalisable, qui approfondira notre conviction dans le diagnostic établi, *la recherche des immunisines* dans le sang des malades, la *culture* « *in vitro* » des petits et rares spirochètes.

Ces examens complémentaires qui paraissent simples théoriquement, présentent dans la pratique journalière certaines difficultés : les spirochètes sont rares dans les urines, plus rares encore dans le sang et le liquide céphalo-rachidien, et pourtant ce dernier examen paraît nécessaire chez les malades à évolution méningée de la spirochétose. Les minces petits filaments spiralés de ces éléments pathogènes de la maladie sont renflés par places et donnent un aspect granuleux aux spirochètes, qui ressemblent de ce fait, à des ressorts à boudin, mais n'oublions pas que leur recherche directe dans les urines des malades peut prêter à la confusion avec ses confrères, les spirochètes banaux qui pullulent dans les organes génitaux humains normalement, d'où il arrive parfois l'erreur du diagnostic et, telle maladie, reconnue comme spirochétose ictéro-hémorragique, traitée comme telle, s'avère une simple invasion des agents normaux pathogènes de l'homme. N'oublions pas, non plus, que le siège des spirochètes peut-être multiple : les canaux excréteurs du rein, le rein lui-même, la rate, le foie, le système nerveux peuvent également les contenir. Aussi, on a constaté que le meilleur temps pour ce genre de recherches, est dès la première poussée thermique, car il est rare de trouver les spirochètes en question après le 10e jour de la maladie. Cette spirochéturie fut constatée déjà par Inada et Ido et pour les auteurs français, comme Favre et Fiessinger, elle constitue « un symptôme-guide » dans le diagnostic. Les mêmes auteurs proposent de prélever des urines des malades au début de la maladie dans des conditions aseptiques spéciales en faisant d'abord le lavage du méat, pour ne pas se trouver en présence des spirochètes banaux des voies génitales.

La recrudescence des spirochètes dans les urines, est marquée surtout entre le 15e et le 20e jour de la maladie et pour certains auteurs, comme Troisier, c'est le moment le plus favorable pour les trouver dans

les urines infectées. Par l'ultramicroscope ou par la méthode de la nitration des parasites sur des lames appliquées par FONTANA-TRIBONDEAU, on les trouve facilement.

On confirme le diagnostic en faisant l'inoculation sous-cutanée de l'urine dans le péritoine de cobaye, qui donne des résultats positifs au bout de quatre à six jours, en reproduisant la spirochétose avec tous ses symptômes.

Pour affirmer sur des bases solides le diagnostic de la maladie, MARTIN et PETTIT complètent ces tests biologiques par le séro-diagnostic entre le 6e et le 8e jour du cycle évolutif du mal, ce qui permet de doser rapidement le taux des substances spécifiques dans le sang. On prélève 5 cc. à 8 cc. du sang du malade et on le mélange à une dose de virus, plusieurs fois mortelle pour le cobaye, on obtient ainsi une réaction qui neutralisera ce virus; la réaction des immunisines ainsi affirmée décèle également les propriétés agglutinantes du sérum des malades, ce qui implique la possibilité du séro-diagnostic, comme dans la fièvre typhoïde. Dans ce cas les agglutinies, les lysines ou immunisines, traduisent la réaction de l'organisme atteint et sa lutte contre l'invasion morbide du spirochète.

Cette méthode présente des difficultés, que nous avons à cœur de mentionner : il faut avoir sous la main un laboratoire bien aménagé, contenant un ultramicroscope et des cultures pures d'une souche de spirochètes ictéro-hémorragiques, ce qui n'est pas toujours réalisable dans les conditions de notre pratique journalière.

Les agents pathogènes de la Spirochétose ictéro-hémorragique paraissent ne pas propager la contagion interhumaine, mais le grave danger que présentent les animaux porteurs du germe, en particulier des rats, dont l'inoculation du virus se fait rarement par morsure directe, ce qui fut le cas aux abattoirs de

Paris, mais par la boue souillée par les urines de ces rongeurs. Nous reviendrons sur les *mesures prophylactiques* à assurer, pour éviter cette contagion aux gens travaillant dans les métiers particulièrement aptes à la provoquer.

Nous insistons cependant, une fois de plus, sur les variations du *cadre nosologique* que peut prendre la spirochétose ictéro-hémorragique chez les différents malades : à côté des formes typiques, dont nous avons décrit une forme assez connue, nous pouvons assister à *l'évolution des formes atypiques,* plus ou moins graves, avec l'herpès labial, atteinte simultanée des reins et du foie, à des *formes méningées* pures ou associées aux lésions hépatiques ou rénales, à des *formes asymptomatiques* et légères ou seul le séro-diagnostic pourra nous donner la clef du problème; de toutes façons, les *examens complémentaires* dans l'établissement du diagnostic, en plus d'étude clinique de la maladie, nous paraissent *indispensables,* dans la mesure de nos possibilités, pour notre conduite à tenir dans le traitement.

Déjà en 1908, F. Widal et P. Abrami décrivirent le cas d'un ictère infectieux primitif à l'Hôpital Cochin, dans lequel tous les signes de spirochétose ictéro-hémorragique étaient cités, ce qui nous aurait permis de faire un diagnostic rétrospectif de cette maladie, mais l'inoculation du mal au cobaye ne fut pas faite, ce qui nous infirme un diagnostic hypothétique, jamais confirmé, et qui nous laisse dans le doute !

Martin et Pettit, nous parlent dès 1918, du *processus d'invasion* de l'organisme humain par les spirochètes : extra-cellulaires au début, ces agents pathogènes passent, d'après ces auteurs, dès le 5e jour de l'invasion, dans le sang; attaquant successivement la cellule hépatique, surrénale, rénale, celle de la rate, les ganglions lymphatiques, le thymus, la prostate, la moelle osseuse, le cœur, les vaisseaux, la vessie, les muscles, le tube digestif, etc...

La recherche des spirochètes en pleine phase évolutive de la maladie se fait en prélevant les urines, le sang ou le liquide céphalo-rachidien, si on constate des signes méningés; on les reconnaît quelquefois difficilement sur les frottis, car ils sont plus minces, moins spiralés et plus petits que ceux qu'on obtient par la culture *in vitro* et, maintenant, il serait curieux de voir les ravages que font dans les organes et les tissus ces « tout petits » de 6 à 8 microns à peine, de taille; aussi nous passons à l'étude de l'anatomie pathologique des organes et tissus atteints par la spirochétose ictéro-hémorragique.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Cette question nous intéresse d'autant plus qu'elle détient un peu de mystère : comment se fait-il qu'avec un syndrome grave, on pourrait dire, dramatique, au point de vue clinique, les lésions produites par les spirochètes soient relativement peu importantes ? N'y a-t-il pas une certaine accommodation des agents pathogènes à l'organisme humain ? N'existent-ils pas à l'état latent chez l'homme, que des causes inconnues à présent, mettent en état de virulence ?

C'est un problème qui nous laisse songeur quant à l'établissement de la synthèse pathogénique de la spirochétose ictéro-hémorragique, malgré que nous connaissons son agent, source de la maladie, sans connaître toutefois toutes ses réactions à l'intérieur de l'organisme humain.

Certains auteurs, comme TROISIER et BOQUIEN, trouvent des lésions spécifiques dans un ganglion sus-épitrochléen : c'est la phagocytose des leucocytes polynucléaires par des grandes cellules mononucléées. Ces auteurs opposent la neutrophagie constatée des formes sans ictère à l'érythrophagie des formes ictériques qu'on trouve dans diverses régions de l'organisme.

Les pays d'Europe bénéficient surtout des formes bénignes de la maladie, car dans les formes malignes, on trouve en première place des signes urémiques de préférence sur les signes d'insuffisance hépatique et

l'autopsie nous confirme la vérité clinique, car on y constate une nette *prédominance des lésions rénales sur les lésions hépatiques.*

Si de nombreux travaux des auteurs comme GARNIER, REILLYR, STOK, BEITZKE, KANEKO, WIDAL et MAY, nous mettent sur la voie de précieux renseignements sur l'anatomie pathologique de la Spirochétose ictéro-hémorragique, ils ne nous disent rien sur la mort du malade en plein ictère.

Le fait est, que les lésions anatomiques dans cette affection, décèlent des traits particuliers, nous pouvons dire, qu'elles gardent histologiquement leur « personnalité » caractéristique. Nous avons parlé plus haut de l'atteinte du foie, du rein, et de la plupart des organes par des lésions au cours de la spirochétose ictéro-hémorragique et nous précisons maintenant, que même si la lésion manque, on y constate la présence des agents pathogènes dans les tissus du malade.

Ces lésions sont assez étendue quelquefois, mais elle sont peu profondes et respectent les principaux parenchymes, tout en contenant des spirochètes à la place, indemne. On trouve dans ces lésions les phénomènes de dégénérescence et d'hyperplasie avec des cellules géantes en état de karyokinèse et l'action précitée de la division des dites cellules. Le *foie* est hypertrophié : son poids varie entre 1.000 et 2.000 gr. même plus, allant à 2.500 gr. La couleur de l'organe est foncée par l'imprégnation biliaire. Son aspect macroscopique est presque normal, sa consistance est peu modifiée. On n'y trouve ni de péri-hépatite hémorragique, ni graisseuse. Son aspect lobulaire est grenu, mais distinct.

Par le cathétérisme, on s'aperçoit que les voies biliaires ont gardé leur perméabilité. A la coupe, les canaux biliaires se montrent, le plus souvent, sans inflammation, ni hémorragie. Les ganglions du hile

sont un peu hypertrophiés, mais ils ne compriment pas le cholédoque. La vésicule biliaire est normale. D'après GARNIER et REILLY le foie est normal dans 20 % des cas. On se demande à quoi est due cette discordance entre le manque de lésions au foie et les signes cliniques évidents de la déficience hépatique ?

La structure du foie est conservée et sa disposition trabéculaire indemne. L'espace porte est intact, sans infiltration leucocytaire à son niveau, les organes voisins ne sont pas touchés et la situation se présente identique avec la veine sus-hépatique et son voisinage. Entre les cellules, les capillaires paraissent normaux. La réaction hématophagique se manifeste cependant dans les cellules de Kupfer, qui sont volumineuses et remplies de granulations pigmentaires. Les canalicules intra-cellulaires restent légèrement dilatés, irréguliers, sinueux, mais ceci est de peu de valeur pour nous expliquer l'ictère.

Les cellules hépatiques peuvent être modifiées; on y trouve ou une atrophie avec des noyaux en voie de pycnose, ou une hypertrophie, qui est plus fréquente, surtout dans la région péri-sus-hépatique : elle sont munies alors de noyaux doublés ou triplés, mais toujours hypertrophiés, quelquefois en voie de karyokinèse. Les lésions hyperplasiques sont plus nettes et dans le protoplasma et dans le noyau, que celles de dégénérescence. Si la structure des cellules existe, il y en a de nombreuses parmi elles qui contiennent le pigment biliaire en granulations rondes, jaunâtres, translucides, qui forment des blocs, masquant par leur opacité le noyau; on constate ce signe surtout en cas de longue évolution de la maladie.

Comme nous le voyons, il existe peu de lésions cellulaires : les mitochondries sont peu touchées; cependant on peut trouver, par places, un épaississement mitochondrial et sa fusion avec les lobules le long des fentes de Kiernan.

En somme, l'*examen du foie* d'un spirochétosique amène à *deux constatations :*

1°) *l'existence d'une rétention pigmentaire* sans lésions marquées;

2°) *la présence d'une réaction hyperplasique* intense dans la pathologie hépatique.

Mais Garnié et Reilly nous parlent aussi d'un foie spirochétosique dans lequel les lésions sont plus prononcées et qui représente 30 % des cas, ainsi, il est plus fréquent à l'autopsie. Là, on trouve une dislocation complète des travées hépatiques, la dissociation et la désorientation des cellules d'aspect irrégulier, les espaces portes sont infiltrés avec la présence de quelques lymphocytes, mais peu de pigments biliaires dans les cellules; aucune trace de dégénérescence graisseuse, ce qui diffère avec le foie atteint d'atrophie jaune aiguë. Les noyaux de ces cellules, présentent de la karyokinèse ou de la pycnose, surtout quand elles sont en voie d'atrophie. Le processus hyperplasique atteint certaines cellules avec de très grands noyaux en karyokinèse, plusieurs parfois dans la même cellule. A côté, on note les phénomènes de la régénérescence cellulaire.

Entre ces deux modalités du foie spirochétosique, les auteurs signalent des formes transitoires multiples.

Si nous passons à l'examen des *reins,* nous les verrons aussi augmentés de volume : ils pèsent, en moyenne, pour chacun 160 à 300 grammes. La rétention urémique constatée cliniquement, altère peu les reins. Congestionnés et ictériques, ils se présentent d'une teinte brun foncé et de consistance un peu molle.

Les glomérules et les tubes contournés sont indemnes de lésions, la structure des cellules est conservée, peut-être y trouve-t-on des images de karyokinèse. Le tissu médullaire paraît plus atteint : les capillaires

sont ici congestionnés, distendus et remplis d'hématies. Les espaces conjonctifs sont infiltrés de nombreux leucocytes mononucléaires; quelquefois ces lésions n'existent pas.

En résumant, nous constatons que le *parenchyme sécréteur rénal reste intact* et que la *réaction karyokinétique existe,* ce qui nous donne, à peu de choses près, le même tableau de lésions que nous avons vu à l'examen du foie.

Quand on pense que c'est précisément *l'imperméabilité rénale,* qui est la cause de la mort dans l'ictère grave spirochétosique, on a le droit de penser à l'insuffisance de nos techniques histologiques actuelles, qui ne nous permettent pas de déceler les lésions rénales existantes.

Si l'intégrité des reins existe, elle est cependant de moindre fréquence que celle du foie, aussi, nous voyons souvent des lésions du parenchyme rénal : même avec les glomérules intacts, la capsule de Bowman, son endothélium et les anses glomérulaires indemnes ou légèrement dilatées, nous constatons l'atteinte des tubes contournés : leur endothélium présente une cytolyse diffuse. On y trouve le mélange de tubes sains avec des tubes malades; ces derniers ont des cellules inégales, hypertrophiées, avec une bordure en brosse partiellement détruite ou peu distincte; la lumière du tube malade est bouchée par un exsudat granuleux. CASTAIGNE et RATHERY nomment ce phénomène « la cytolyse protoplasmique ».

Ces altérations sont assez éparses, mais la dégénérescence graisseuse manque au tableau des lésions précitées; par contre, on trouve quelques karyokinèses. Quelquefois, le tissu interstitiel inter-lobaire manifeste ses réactions : on a alors la dilatation des capillaires avec l'infiltration leucocytaire, contenant des lymphocytes, des plasmazellen et quelques noyaux mono-

nucléaires. Cette réaction est plus marquée dans les reins que dans le foie atteint. Si l'évolution de la spirochétose ictéro-hémorragique est lente, on constate le tissu conjonctif en voie de sclérose chronique.

La rate d'un spirochétosique peut être normale ou augmentée de volume légèrement. Le tissu splénique comporte des lésions macrophagiques des cellules du réticulum; les follicules sont peu modifiées, tandis que dans d'autres infections ils sont très hypertrophiés et altérés. Ici, les macrophages sont pleins de granulations ferriques, dont le volume et le nombre augmente avec la durée de l'évolution du mal. Ces granulations présentent la phase ultime de l'hématophagie; TROISIER appelle cette rate « la rate d'hémolyse ». D'ailleurs ce tableau correspond aux lésions des autres organes hématopoïétiques.

La moelle osseuse étant également infectée, peut être rouge, mais quelquefois elle est gris clair, ce qui prouve sa défense contre l'azotémie et son long travail pour régénérer le sang, un fait constaté cliniquement. Les cellules endothéliales du réticulum subissent donc une action macrophagique.

Les ganglions lymphatiques chez l'homme sont rarement touchés, à l'inverse du cobaye, qui présente des adénopathies inguinale et axillaire marquées.

Dans le *tissu nerveux*, on trouve des petits foyers hémorragiques sous forme d'un piqueté, qu'on peut observer à l'œil nu : il se place dans la substance blanche.

On trouve aussi quelquefois des lésions de chromatolyse ou de plaques de nécrose.

Les nerfs contiennent des petits foyers hémorragiques entre les fibres nerveuses et présentent les signes d'infiltration mononucléaires.

Les capsules surrénales, bien décrites par WIDAL et MAY, peuvent être le siège des lésions limitées ou étendues.

De notre *aperçu anatomo-pathologique* sur les lésions dans la spirochétose ictéro-hémorragique, se dégagent les notions ci-dessous : les lésions anatomiques dans cette affection atteignent de préférence le rein et le foie, comme chez le cobaye, mais chez l'homme, on trouve bien moins des hémorragies viscérales que nous montre la maladie reproduite expérimentalement, ce qui serait en faveur de l'hypothèse que les spirochètes sont assez bien tolérés dans l'organisme humain, en tout cas mieux que les tréponèmes de la syphilis, car ils font moins de ravages; ainsi, le cœur est envahi d'abord et pourtant il se présente normalement sur des coupes; le foie de l'homme est relativement peu atteint, ce qui n'est pas le cas pour le cobaye, dont cet organe présente de grosses lésions. Un des auteurs, KANEKO, a trouvé beaucoup de spirochètes dans le foie humain dans les premiers jours de la maladie, mais ce fait est difficilement vérifiable.

Les reins sont parasités chez l'homme d'une manière plus marquée et plus fréquente que le foie; dans l'ordre d'envahissement, viennent ensuite les capsules surrénales, les méninges, le tissu nerveux, sauf les gaines des nerfs périphériques, où on a vu rarement des spirochètes, comme, par ailleurs dans le liquide céphalo-rachidien.

Les organes hématopoïétiques, le tube digestif, le pancréas, les organes génitaux et la vessie contiennent aussi des spirochètes, et se pose ici, malgré tout, la question de contagiosité de la spirochétose ictéro-hémorragique, mais les auteurs ne sont pas d'accord sur ce problème.

Le fait est, que le comportement du spirochète dans le premier stade de la maladie est celui d'un agent de

septicémie diffuse qui peut ou non, être la cause des altérations cellulaires de l'organisme, tout en lui donnant progressivement une certaine immunité; pendant l'évolution du mal le spirochète venant du sang et des cellules vogue vers les espaces intercellulaires des organes et enfin s'élimine vers l'extérieur par voie rénale.

Il est bien des points obscurs dans ce style vital du spirochète, dans ses préférences de localisation et ses diverses réactions dans l'intérieur de l'homme, pour le moment les interprétations varient suivant les auteurs : ainsi, J. TROISIER pense que l'ictère dans la spirochétose est un signe de malignité, comme les hémorragies ou l'urémie et que cette affection peut évoluer sans ictère.

Les rechutes dans la spirochétose ictéro-hémorragique sont, pour cet auteur, dues à la reproduction du germe et présentent une nouvelle septicémie chez un sujet à demi-immunisé, il lui donne le nom de « septicémie en miniature ».

Enfin, il nous semble important de souligner l'action immunisante dans cette maladie qui donne des réactions sérologiques tout à fait spécifiques.

Etablissons maintenant LE DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL de la spirochétose ictéro-hémorragique.

Il importe, comme nous l'avons dit plus haut, d'établir un diagnostic aussi précoce que possible, aux fins du traitement; ce n'est pas toujours une chose facile, même en prenant toutes nos précautions et toutes les garanties : examen clinique et recherches de laboratoire.

Nous avons pu constater combien les symptômes diffèrent d'un sujet à l'autre, simulant telle ou telle autre affection et la recherche des spirochètes peut aussi nous décevoir, car, comme nous l'avons également mentionné, ces agents pathogènes sont souvent défor-

més et difficiles à identifier; il nous reste la vérification des conditions dans lesquelles se trouvait le malade, son genre de travail, ses contacts avec les animaux, en particulier avec les rats, mais là aussi, nous sommes sujets aux erreurs et aux incertitudes, quand nous voyons son entourage dans les mêmes conditions rester indemne de l'affection.

Pensons néanmoins dans les grandes lignes, à ne pas confondre cette maladie avec :

1°) *la fièvre typhoïde à type ictérique*, fréquente en présence du bacille d'Eberth ou *B.-paratyphoïde.* Ces malades présentent, en même temps, le syndrome de la cholécystite ou de l'angiocholite; leur courbe thermique garde les caractères connus de la dothientérie, mais GARNIER nous fait remarquer qu'il existe quelquefois l'association du bacille d'Eberth et du spirochète. Dans les formes prolongées, on peut également confondre l'ictère de l'angiocholécystite, avec la spirochétose ictéro-hémorragique.

2°) On peut la confondre aussi avec les *ictères* causés par le streptocoque ou par *Bacillus perfringens,* mais ces affections ne présentent ni des signes méningés, ni des signes graves d'azotémie.

3°) On peut la prendre pour l'*ictère catarrhal banal* dont elle met volontiers le masque; ce dernier est pourtant apyrétique, sans réaction méningée, sans injection des conjonctives, ni la teinte safran caractéristique pour la spirochétose I. H. Dans cette affection, la fixation de B. W. fait défaut.

4°) Evitons de confondre la spirochétose ictéro-hémorragique avec les *méningites aiguës :* un léger subictère des sclérotiques pourra nous orienter dans le diagnostic, ou bien nous aurons une forme méningée

de la Spirochétose avec l'herpès labial, coloration spécifique du liquide céphalo-rachidien. Il faut compléter l'étude clinique par les examens du laboratoire.

5°) *Les méningites cérébro-spinales* peuvent prêter à confusion avec la spirochétose, surtout au début, quand le liquide céphalo-rachidien est encore clair; la présence des méningocoques sera vérifiée au laboratoire.

6°) *La syphilis secondaire* peut être prise quelquefois pour une spirochétose ictéro-hémorragique. C'est une forme rare; elle s'observe plutôt chez la femme avec des tares hépatiques antérieures, alcoolisme prédisposant aussi à ce genre d'affection; il existe une fièvre légère et un peu d'ictère. Le B. W. n'aide pas le diagnostic.

7°) Il faut éviter la confusion de la spirochétose ictéro-hémorragique *avec la forme méningée de la poliomyélite aiguë,* dont le diagnostic s'avère difficile en l'absence de paralysie.

8°) Certains auteurs, dont APPERT et BROCA insistent pour différencier la spirochétose ictéro-hémorragique de la *méningite tuberculeuse*, qui se manifeste par son début insidieux, manque d'amaigrissement et d'altération du faciès.

9°) N'oublions pas dans notre cadre nosologique, les maladies qui sévissent dans les pays chauds et qui nous rendent le diagnostic particulièrement épineux; *nous pensons à la bilieuse hémoglobinurique, aux ictères paludéens, à la fièvre jaune et au typhus récurrent.* La forme d'apparition, de l'évolution et l'examen du sang nous permettront d'établir le diagnostic différentiel avec la spirochétose ictéro-hémorragique.

Nous avons pensé d'énumérer tous les cas possibles de la confusion entre la spirochétose ictéro-

hémorragique et d'autres affections, mais nous voyons que « le tour d'horizon » est loin d'être à sa fin, car, en réfléchissant bien, on y trouverait encore beaucoup d'autres maladies similaires, surtout au début, à la spirochétose ictéro-hémorragique et puis nous estimons que dans les pays d'Europe elle se produit dans des conditions tellement spéciales, qui permettent, dans la plupart des cas de nous orienter vers le diagnostic sûr et le traitement approprié.

Avant de parler du traitement de cette affection, *précisons qu'au point de vue législatif,* la spirochétose ictéro-hémorragique fut reconnue *par le décret du* 16 *octobre* 1935 comme *maladie professionnelle,* par conséquent, soumise à la *déclaration obligatoire* dans un délai prévu par la loi et par le travailleur à son entreprise et par le médecin traitant à l'inspectorat du travail, ainsi qu'au service d'hygiène.

La nouvelle législation sur les maladies professionnelles *de juin* 1939 s'applique à la spirochétose ictéro-hémorragique. Nous nous méfions assez des statistiques, car, le plus souvent, elles pêchent par excès d'optimisme, mais, nous croyons de notre devoir d'en citer une : l'article de COUTURE et DUMARCHAIS sous le titre « Hygiène des égoutiers de la ville de Lyon », paru dans les *Archives des maladies professionnelles,* t. 9, n° 3, pp. 224-227, de l'année 1948, nous donne les chiffres suivants au sujet de cette profession, pour :

l'année 1924, sur trois cas reconnus, un décès;

l'année 1938, sur trois cas reconnus, un décès;

l'année 1939, sur deux cas douteux, un décès, une guérison;

l'année 1940, sur trois cas reconnus, un décès et un décès sur un cas douteux;

en 1942, deux cas à noter;

en 1945, un cas de guérison;

la présence des spirochètes fut constatée.

LE TRAITEMENT ET LA PROPHYLAXIE DANS LA SPIROCHETOSE ICTERO-HEMORRAGIQUE

Parlons en premier lieu de la *prophylaxie de cette maladie.*

Les premières mesures prophylactiques à prendre seront :

1) la dératisation et la lutte contre les rats dans le terrain infesté par les rongeurs, donc, les égouts, les abattoirs, les mines, les grands entrepôts de vivres, comme les halles, etc...;
2) une large propagande des autorités compétentes dans les milieux professionnels, indiquant les dangers et les moyens de lutte contre les rongeurs;
3) la désinfection des foyers d'infection;
4) l'isolement des malades atteints de la spirochétose et la désinfection des urines des malades;
5) la vaccination prophylactique avec des cultures de spirochètes atténuées;
6) en cas d'épidémie, le service sanitaire prendra en mains la lutte contre la maladie, la surveillance des lieux infestés et leur désinfection.

Le traitement va varier avec les phases de la maladie; la balnéothérapie, l'arsénothérapie, la bismuthothérapie à grandes doses, la médication symptomatique

contre les hémorragies, les myalgies. Certains auteurs proposent la sérothérapie (sérum de PETTIT), régime et l'hygiène appropriée à l'état du malade.

En somme, le traitement varie avec les signes cliniques de la maladie et la convalescence est parfois longue et à surveiller de près.

CONCLUSIONS

De notre étude sur la spirochétose ictéro-hémorragique, nous pouvons arriver aux conclusions suivantes :

I. — Produite par l'agent pathogène, le spirochète, cette maladie affecte plus spécialement certaines professions, dont les conditions de travail sont peu salubres.

II. — La spirochétose ictéro-hémorragique affecte des formes cliniques tellement diverses que son diagnostic est difficile et, par conséquent, son traitement ne peut être précoce.

III. — Les recherches du laboratoire doivent adapter de nouvelles techniques pour faciliter et préciser le diagnostic clinique de la maladie.

IV. — Les mesures protectrices contre la spirochétose ictéro-hémorragique doivent assurer la sécurité des travailleurs.

V. — L'étude de la sérologie doit être reprise et l'application du sérum aux malades, voire à titre prophylactique, doit prendre le chemin des réalités.

Vu, le Doyen :

BINET

Vu, le Président de Thèse :

BENARD

Vu et Permis d'Imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

ABRAMI (P.). — Les ictères infectieux d'origine sept. et l'infect. desc. des voies bil. Paris, 1910.

ALCAY et SOLLIER. — Spir. ictér. hémor. minière mal. prof. (*Médecine et Travail*, mai 1938.)

AUBERTIN et POUMALLEUX. — Spiroch. ict. hémor. d'origine hydrique. (*Concours Médic.*, 2 novembre 1930.)

AUDOLY (P.-J.-M.). — Spir. ict. hémor. Formes nerveuses. (*Th. de Paris*, 1941.)

BILLAUD (Ch.). — Spiroch. ictér. hémor. et microbes de sorties. (*Th. de Paris*, 1939.)

BUCHANAM. — Spirochét. ict. hémor. (*Brit. Méd. Journ.* du 21 mai 1927.)

CHABROLE. — Les ictères. Paris, 1932.

COSTA et TROISIER. — Les méningites dans la spir. ict. hémor. (*Presse Médicale*, 2 avril 1917.)

COUTURE et DUMARCHAIS. — Hygiène des égoutiers de la ville de Lyon. (*Arch. Mal. Prof.*, t. 9, n° 3, pp. 224-227, 1948.)

DEBRAY et JONESCO. — Forme à rechutes de la spir. ictér. hémor. méningée pure. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 21 mai 1926.)

DELORE et ROCHER. — Troubles physio-path. au cours d'une spir. ictér. hémor. (*Lyon Médical*, n° 163, p. 424, 1939.)

FAVRE et MATHIEU. — Notes clin. sur quelques cas de spiroch. anictérique. (*Soc. Mém. des Méd. des Hôpit. de Paris*, 1917.)

FIESSINGER (N.). — Les ictères toxiques et leur trait. Paris, 1913.

— La spirochétose ictérogène. (*Paris Médic.*, 1917.)

GARNIER (M.). — La spirochétose ictérogène. (*Paris Médic.*, 1917.)

GIRAUD (P.-P.). — Spirochét. ictéro-hémor. (*Maladie Prof. de Paris*, 1939.)

JANBON. — Quelques cas de spir. ict. hémor. obs. de la région de Montpellier. (*Montpellier Méd.*, avril 1937.)

JORGA. — Une épidémie de spirochétose à Lisbonne. (*Lisbonne Medica*, avril 1939.)

KIEN (J.). — Spiroch. ictéro-hémor. Manifestations oculaires. (*Th. de Paris*, 1939.)

KOELSCH. — Traité des maladies professionnelles. Verlaz. Iéna, 1936.

LÉCHELLE et BOULANGER. — Considér. sur un cas de la spir. ict.-hémor. grave traitée par la pénicilline. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpit. de Paris*, janvier 1946.)

LOEPER et COTTET. — Une maladie saison, entre juillet et sept. : la spir. ict.-hémor. (*Concours Méd.*, 27 mai 1936.)

MARTIN et PETTIT. — La spiroch. ict.-hémor. en France. (*Presse Médic.*, 14 décembre 1916.)

— La spirochétose ictéro-hémorragique. (*Monogr. de l'Inst. Pasteur*, 1919.)

MARTIN (Et.). — Cas de spirochétose dans les mines. (*Médecine et Travail*, X, 1937.)

MERKLEN, FAVRE, FIESSINGER. — La spirochéturie au cours de la spir. ict. hémor. (*Arch. de Méd. Mil.*, 1917.)

MEULEY (J.). — La spir. ict.-hémor. d'origine fluviale. (*Th. de Paris*, 1939.)

NORMAND (H.-J.). — Complic. irido-cil. au cours de la spir. ict.-hémor. (*Th. de Paris*, 1940.)

PETTIT (A.). — Contrib. à l'étude des spirochétoses. 1928-1930, 2 vol.

ROLF et FIRKET. — Observ. clin. sur 169 cas de spir. ict. hémor. (*Arch. Méd. Belges*, 1918.)

TOLDT (E.). — Spiroch. ict.-hémor. (*Th. de Paris*, 1946.)

TROISIER et BOQUIEN. — La spirochétose méningée. Paris, 1933.

TROUSSEAU. — (*Clinique Médicale*, t. III, éd. 1873.)

VAGUE. — La spirochétose d'Inada et Ido. (*S. M. P.*, mai 1936.)

ZUELZER (Margareth). — Communication sur la contagion hyd. de la maladie de Weil. (*Rapport au Cong. de Microbiologie*, Paris, 1930.)

R. FOULON, Imprimeur, 29, Rue Deparcieux, PARIS (14e).